

A méhen belüli növekedési visszamaradás genetikai háttere; kölsönhatás egyéb etiológiai faktorokkal

Doktori tézisek

Dr. Börzsönyi Balázs

Semmelweis Egyetem
Molekuláris Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Joó József Gábor egyetemi adjunktus, Ph.D.
Hivatalos bírálók: Dr. Garami Miklós egyetemi docens, med.habil.
Dr. Karabélyos Csaba tudományos munkatárs, Ph.D.

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Somogyi Anikó egyetemi tanár, MTA doktora
Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Kovács Gábor egyetemi docens, med. habil.
Dr. László Ádám egyetemi magántanár, med. habil.
osztályvezető főorvos
Dr. Bátorfi József, Ph.D.

Budapest

2012

BEVEZETÉS

A magzat méhen belüli növekedése komplex, soktényezős folyamat. Magzati, és anyai vagy környezeti okok egyaránt vezethetnek a növekedés ütemének lelassulásához, méhen belüli növekedési visszamaradás kialakulásához. A fiziológiás méhen belüli növekedés dinamikájának ismerete nélkülözhetetlen az intrauterin növekedési retardáció kórélettanának feltárásában. Noha az intrauterin növekedési visszamaradás egyfajta adaptációs folyamat, mellyel a magzat az őt érő stimulusokra reagál, rövid- és hosszú távon fokozza a pre- és postnatalis morbiditást és mortalitást.

Az IUGR hátterében anyai, magzati, placentáris és környezeti tényezők egyaránt előfordulhatnak. Az anyai okok között az anya különböző betegségein, tápláltsági fokán túl a szocioökonómiai tényezők is fontos szerepet játszanak. A magzati okok elsősorban veleszületett fejlődési rendellenességek (pl. kromoszóma-aberrációk) vagy méhen belüli fertőzés formájában jelentkezhetnek. A környezeti tényezők, mint az alkohol-, nikotin- vagy drogabúzus, esetleg a környezetből származó sugár- vagy vegyi anyag-expozíció szintén számottevő kóroki tényezők. A leggyakoribb etiológiai szerep azonban a lepény valamilyen rendellenességéhez köthető, mely származhat rendellenes placentációból, a lepény gyulladásából, részleges abrupiójából, de akár a köldökzsinór rendellenességéből is.

A fiziológiás magzati növekedés szabályozása összetett genetikai-endokrin szabályozás alatt áll. A normális méhen belüli fejlődés a folyamat szabályozásában részt vevő gének megfelelő működési egyensúlyához, illetve az élettani hormonális környezet tartós fennállásához köthető. Minthogy a placenta a méhen belüli növekedés oxigén- és tápanyagigényének biztosításában alapvető szereppel bír, a növekedés szabályzásában szerepet játszó gének expressziója a lepényszövetben reprezentatív módon jelenik meg. E gének számos élettani folyamat koordinálásában vesznek részt, ezen mechanizmusok egyensúlyának a megbomlása vezet a kóros méhen belüli növekedés kialakulásához. Vizsgálataim a magzat méhen belüli növekedésében részt vevő gének közül néhány alapvető jelentőségű gén placentáris expressziójának elemzésére irányultak. Ezen gének expressziós mintázatából megfelelő klinikai információk tükrében a szülészeti gyakorlat számára is hasznosítható információk és következtetések levonására nyílhat mód.

CÉLKITŰZÉSEK

Vizsgálataim célja volt, hogy összehasonlítsam a méhen belüli magzati sorvadással járó terhességekből származó lepények IGF-génexpressziós mintázatát, cukor- és inzulin-anyagcseréjét, apoptotikus génaktivitását, valamint a fetomaternalis glükokortikoid forgalom szabályzásában kiemelt szerepet játszó 11 β -hidroxiszteroid-dehidrogenáz 2 gén aktivitását egészséges, eutróf terhességekből származó szövetminták hasonló értékeivel, s ezzel hozzájáruljak az IGF-rendszer, az apoptózis és a fetomaternalis glükokortikoid forgalom méhen belüli növekedési visszamaradásban játszott kóroki szerepének a tisztázásához. Minden génexpressziós vizsgálati eredmény értelmezésére a rendelkezésre álló klinikai információk tükrében került sor. Az anyai életkor, a szüléskor fennálló terhességi kor, a született magzatok nemi megoszlása, a várandósság alatti anyai súly- és Body Mass Index-változás, a várandós nő születési súlya, a szülés módja, illetve az esetleges fenyegető intrauterin asphyxia fennállása olyan adatoknak bizonyultak, amelyek módot adtak a génexpressziós eredmények hatékony és gyakorlat-orientált értelmezéséhez.

Vizsgálataim céljául a következő kérdések megválaszolását tűztem ki:

1. Volt-e szignifikáns különbség az intrauterin retardációban szenvedő, illetve eutróf magzatokat világra hozó nők életkorértékeinek mediánértékében? Hogyan alakult a méhen belüli növekedési elmaradásban szenvedő újszülötteket világra hozó nők életkorcsoport szerinti megoszlása, az eutróf újszülötteket szülő nők életkorcsoport szerinti megoszlása függvényében? Hogyan alakult a terhességi kor mediánértéke intrauterin retardációban szenvedő újszülöttek születésekor?
2. Mekkora bizonyult a császármetszés-frekvencia méhen belüli növekedési visszamaradással, illetve eutróf magzati növekedéssel járó terhességek kapcsán? Milyen arányban bizonyult a fenyegető intrauterin asphyxia intrauterin retardáció, illetve eutróf magzati fejlődés esetén a császármetszés javallatának?
3. Mekkora bizonyult a méhen belül növekedésben visszamaradt, illetve eutróf magzatok kiviselése esetén a terhesség alatti anyai testsúly- és Body Mass Index-növekedés?
4. Milyen arányban fordultak elő az intrauterin retardáció súlyos (0-5 percentilis közötti születési súly) és kevésbé súlyos (5-10 percentilis közötti születési súly) esetei? Volt-e

összefüggés a terhesség alatti anyai súlygyarapodás és a méhen belüli növekedési visszamaradás súlyossága között? Volt-e kapcsolat a méhen belül retardált újszülöttet világra hozó nők születési súlya és a retardáció súlyossági foka között? Hogyan alakult az intrauterin retardációban szenvedő újszülöttek nemi megoszlása?

5. Milyen értékeket mutatott a köldökzsinórvér inzulin- és glükózkoncentrációja intrauterin retardációban szenvedő és eutróf újszülöttek esetén?
6. Mekkora placentáris génaktivitást mutattak az IGF-I, IGF-II és IGFBP-3 gének intrauterin retardációból, illetve eutróf növekedésű terhességekből származó lepénymintákon? Hogyan befolyásolják e gének a méhen belüli magzat szénhidrát-anyagcseréjét intrauterin retardáció és élettani ütemű fejlődés esetén?
7. Mutatott-e bármilyen korrelációt az IGF-I, IGF-II és IGFBP-3 gének placentáris aktivitása az intrauterin retardáció súlyossági fokával, illetve a magzat nemével?
8. Hogyan alakult a méhen belüli magzati sorvadással járó terhességekből származó leányok Bax- (proapoptotikus) és Bcl-2-gén (antiapoptotikus) expressziós mintázata egészséges, eutróf terhességekből származó placenták hasonló értékeihez viszonyítva? Milyen kóroki szerepet játszik az apoptózis az intrauterin növekedési retardáció kialakulásában?
9. Mutatott-e bármilyen korrelációt a Bax és Bcl-2 gének placentáris aktivitása az intrauterin retardáció súlyossági fokával, illetve a magzat nemével?
10. Mekkora placentáris génexpressziós aktivitást mutatott a 11 β -hidroxiszteroid-dehidrogenáz 2 génje (11 β -HSD2) intrauterin növekedési retardáció, illetve eutróf magzati növekedés esetén? Milyen etiológiai szerepe van a fetomaternalis glükokortikoid-forgalom anomáliáinak a méhen belüli növekedési elmaradás kialakulásában?
11. Van-e bármilyen összefüggés a 11 β -HSD2 gén placentáris aktivitása az intrauterin retardáció súlyossági foka, illetve a magzat neme között? Van-e kapcsolat a szüléskor fennálló terhességi kor és a 11 β -HSD2 gén placentáris aktivitása között? Hogyan befolyásolja a fenyegető intrauterin asphyxia a 11 β -hidroxiszteroid-dehidrogenáz 2 gén aktivitását?

ANYAG ÉS MÓDSZER

A vizsgálatban 2010. január 1. és 2011. január 1. között a Semmelweis Egyetem II. számú Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikán született 101 méhen belüli növekedésben elmaradt magzat születése kapcsán nyert lepényminta génexpressziós eredményeit hasonlítottuk 140 eutróf újszülött születése kapcsán nyert lepényminta génexpressziós eredményeihez. A szülést követően összesen 37 esetben a köldökszinórvérből is mintát nyertünk a szérum inzulin- és glükózkoncentráció meghatározása céljából. Ezen kívül a következő klinikai adatok is elemzésre kerültek: anyai életkor, terhességi kor a szüléskor, a született magzatok nemi megoszlása, terhesség alatti anyai súlygyarapodás és BMI-változás, a várandós nő születési súlya, a szülés módja, esetleges fenyegető intrauterin asphyxia fennállása. Az intrauterin retardáció diagnosztikus kritériumának a magzati súly nemnek és terhességi kornak megfelelő standard 10 percentilis alatti értékét tekintettük. A méhen belüli növekedési elmaradásban szenvedő újszülötteket a kórkép súlyossági foka alapján 0-5 percentilis, illetve 5-10 percentilis közé eső testsúlyértékeik alapján soroltuk két csoportba. A méhen belüli retardáció okaként a méhen belüli fertőzések, kromoszóma-rendellenességek, egyéb magzati fejlődési rendellenességek, anyai alultápláltság, többes terhesség, illetve organikus lepényi rendellenességek kizárását követően placentáris funkciózavart valószínűsítettünk.

A fenyegető intrauterin asphyxia diagnózis felállításának alapjául a cardiotocographiás, és/vagy a Doppler-flowmetriás leletek, valamint a meconiumos magzatvíz jelenléte szolgált.

A lepényből történt mintavétel során minden esetben kb. $2 \times 2 \times 2$ cm (8 cm^3) nagyságú szövetdarabot nyertünk. A mintavétel kapcsán a vizsgálatba bevont terhesek számos demográfiai és – terhességre, szülésre vonatkozó – klinikai adatát összegyűjtöttük (anyai életkor, apai életkor, szülészeti előzmény, genetikai előzmény, egyéb betegségek, anya születési súlya, terhességi kor a szüléskor, magzat neme, súlygyarapodás a terhesség alatt, BMI-változás a terhesség alatt, szénhidrátanyagcsere-zavar a terhesség alatt, egyéb terhespatológiai kórkép a terhesség alatt, az újszülött súlya, Apgar-score).

A méhlepény-mintákból a teljes RNS-állományt kinyertük, melynek koncentrációját meghatároztuk. Ezután végeztük el a reverz transzkripciót. A valósídejű PCR reakciót MX3000 Real-time PCR (Stratagen) készülék segítségével végeztük el.

A nyert lepénymintákon, a vizsgált gének expressziós értékeinek kiszámításához kétmintás t próbát használtunk (konfidencia intervallum 95%). A szabadsági fokok

meghatározását Welch-Satterthwaite korrekcióval végeztük. A kapott génexpressziós értékeket a következő csoportokba rendeztük: (1) túlműködés: ha a számított adat $\text{Ln}^{2\alpha}$ értéke >1 , $p<0,05$; (2) alulműködés: ha a számított adat $\text{Ln}^{2\alpha}$ értéke <-1 , $p<0,05$; (3) működésében nem változott: ha a számított adat $\text{Ln}^{2\alpha}$ értéke $<1, >-1$, $p<0,05$.

A demográfiai és klinikai adatok elemzéséhez a matematikai statisztika eszköztárával Spss-programcsomag felhasználásával alkottunk modelleket. Többdimenziós eljárásként logisztikus regressziót – dichotóm függő változóink miatt –, variancia-analízist és lineáris regressziót használtunk. Szignifikáns összefüggést $p<0,05$ érték esetén láttunk igazoltnak.

EREDMÉNYEK

Az IUGR-ben szenvedő magzatot világra hozó nők életkorának mediánértéke 30.82 ± 4.34 évnek, míg az érett az eutróf újszülöttet világra hozó várandósok esetén 31.45 ± 3.12 évnek bizonyult ($p>0,05$). Szüléskor a terhességi kor mediánértéke az intrauterin növekedési retardációt mutató terhességek esetén 36 ± 3.02 hétnek, míg eutróf terhességek kapcsán 38 ± 1.76 hétnek bizonyult ($p>0,05$).

A terhességek befejezése a méhen belüli retardációval járó várandósságban 39 (38.6%) esetben hüvelyi szülés, míg 62 esetben (61.4%) császármetszés révén történt. Az eutróf terhességeket 51 esetben sectio caesarea (38,7%), míg 89 esetben (61.3%) per vias naturales szülés révén fejeztük be. Fenyegető méhen belüli asphyxia intrauterin retardáció esetén szignifikánsan magasabbnak bizonyult császármetszés javallatának (31 eset; 30.7%), mint az eutróf terhességben (33 eset; 23.6%).

Érett magzatot viselő várandósok esetén az átlagos terhesség alatti súlygyarapodás 14,8 kg-nak, míg retardált magzatokat viselő várandósoknál 10,9 kg-nak bizonyult. A BMI változása érett magzatot viselő gravidáknál 5,3-nek adódott, szemben az IUGR-ben szenvedő magzatot viselő nők 4,1-es értékével.

A születési súly alapján, a súlyos (0-5 percentilis közé eső) méhen belüli növekedési visszamaradást mutató újszülöttek aránya 30,7%-nak ($n=31$), míg az enyhébb fokú intrauterin növekedési retardációt mutató újszülötteké 69,3%-nak ($n=80$) bizonyult. A 3-9 kg, illetve a 14-17 kg közötti súlygyarapodás esetén szignifikánsan gyakoribb az IUGR súlyosabb formája (újszülött 0-5 percentilis között), mint azon terhességek esetén, melyekben a grvida testsúlynövekedése 10-13 kg közötti volt. A 0-5 percentilis közötti testsúlyú magzatokat

világra hozó nők születéskori testsúlya (medián: 2830 gramm) szignifikánsan alacsonyabb, mint azon terheseké, akik 5-10 percentilis közötti születési súllyal születő újszülötteknek adtak életet (medián: 3120 gramm) ($p < 0.05$). A 101 méhen belüli retardációban szenvedő magzatból 64 leány, 37 fiú volt (fiú:leány arány: 0.58), míg a kontrollcsoportban ugyanez az érték 1.09-nek adódott (fiú: 73 leány 67).

Érett magzatok születése kapcsán a köldökzsinórvérben mérhető glükóz- és inzulinkoncentráció szignifikánsan magasabbnak bizonyult, mint a diszmaturus újszülöttek születését követően mért értékek.

Az IUGR-rel járó terhességekből származó lepényszöveti mintákban az IGF-II (1,67-szeres túlműködés, $p = 0,04$), illetve IGFBP-3 gén túlműködése (1,55-szeres túlműködés, $p = 0,03$) volt megfigyelhető az eutróf magzatok placentaszöveti génexpressziós értékeihez képest. Az IGF-I gén aktivitásában szignifikáns működésváltozás nem volt kimutatható.

Intrauterin retardációval járó terhességekben leány-, illetve fiúmagzat esetén a lepényi IGF-I és IGFBP-3 gén expressziója nemtől függő érdemi változást nem mutatott, ugyanakkor a fiúmagzatot viselő gravidáktól származó lepényszövetben az IGF-II gén túlműködése (1,02-szeres túlműködés, $p = 0,03$) volt igazolható, a méhen belüli retardáció súlyosságát illetően a génexpressziós vizsgálatok érdemi különbséget nem mutattak.

A placentáris Bax proapoptotikus gén méhen belüli retardációval járó terhességekből származó lepénymintákban ugyanolyan aktivitással működött, mint eutróf terhességek esetén. Az antiapoptotikus hatású Bcl-2-gén esetén méhen belüli retardációval járó lepénymintákban az eutróf terhességekből származó kontrollmintákhoz képest szignifikáns alulműködés volt észlelhető (-2.17-szeres alulműködés; $p = 0.04$).

Intrauterin retardációval járó terhességekben leány-, illetve fiúmagzat esetén a lepényi Bax- és Bcl-2 gének nemtől függő érdemi változást nem mutattak. A méhen belüli retardáció súlyosságát illetően a génexpressziós vizsgálatok a Bax- és Bcl-2-génre vonatkozó működését tekintve érdemi különbséget nem mutattak.

Az IUGR-rel járó terhességekből származó lepényszöveti mintákban a 11 β -HSD2 génjének alulműködése (-1.28-szoros alulműködés; $p = 0,05$) volt megfigyelhető az eutróf magzatok placentáris génexpressziós értékeihez képest.

A méhen belüli retardáció súlyosságának függvényében a lepényszövetek 11 β -HSD2-génre vonatkozó működését tekintve érdemi különbséget nem mutattak ($\text{Ln}2^a$: 0.22; $p = 0,03$). Intrauterin retardációval járó terhességekben leány-, illetve fiú-újszülött esetén a lepényi 11 β -HSD2-gén expressziója nemtől függő érdemi változást nem mutatott ($\text{Ln}2^a$: 0.09; $p = 0.06$).

Az intrauterin retardáció 33. terhességi hét előtti előfordulása esetén a lepényi 11 β -HSD2 génexpresszió az eutróf magzatoktól származó lepényi génexpressziós értékekhez képest működésében változást nem mutatott ($p=0,02$). Ugyanakkor 33-37. terhességi hét közötti, illetve 37. terhességi hét utáni előfordulása esetén, az IUGR-ben szenvedő magzatoktól származó lepények 11- β HSD2 génje az eutróf kontrollesek hasonló génexpressziós értékeihez képest – közel hasonló mértékű – alulműködést mutatott (-1.19-szeres, illetve -1.31-szeres alulműködés; $p=0,04$). A 11 β -HSD2-gén aktivitása IUGR-rel járó terhességekben előforduló fenyegető méhen belüli magzati asphyxia esetén alulműködést mutatott mind az eutróf, fenyegető asphyxia miatt világra segített újszülöttektől származó placentáris génexpressziós értékekhez (-1.24-szeres alulműködés; $p=0,04$), mind a méhen belül retardált, de jól oxigenizált magzatoktól származó lepényi génexpressziós mintázatokhoz képest (-1.41-szeres alulműködés; $p=0,03$).

KÖVETKEZTETÉSEK

A 17-24, illetve 35-44 év közötti anyai életkor esetén a magzati méhen belüli retardáció szignifikánsan gyakoribbnak bizonyult, mint 25-31, illetve 32-34 év között.

A méhen belüli magzati retardációval járó terhességek befejezése szignifikánsan gyakrabban történt császármetszés segítségével, mint az eutróf magzati növekedéssel járó terhességek esetén. A fenyegető magzati asphyxia intrauterin retardációhoz társulva szignifikánsan gyakoribbnak bizonyult, mint élettani ütemű méhen belüli magzati fejlődés esetén. Vizsgálataink megerősítették, hogy intrauterin magzati retardáció esetén gyakrabban indokolt a terhesség sürgős befejezése, melynek oka igen gyakran a fenyegető méhen belüli magzati asphyxia.

A kismértékű (3-9 kg), illetve az átlagost meghaladó fokú (14-17 kg) várandósság alatti súlygyarapodás esetén, a méhen belüli növekedési visszamaradás gyakrabban fordult elő, mint az átlagos (10-13 kg) anyai súlygyarapodással járó terhességekben. A terhesség alatti Body Mass Index-változás intrauterin növekedési retardáció esetén szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult, mint eutróf méhen belüli fejlődés esetén.

Alacsony (3-9 kg), illetve az átlagnál nagyobb fokú (14-17 kg) terhesség alatti súlygyarapodás esetén az IUGR súlyosabb formája (magzati súlypercentilis: 0-5 között) gyakrabban fordult elő, mint az átlagos, 10-13 kg anyai súlygyarapodással járó terhességekben. A 0-5 percentilis közötti újszülötteknek életet adó gravidák születési súlya

szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult, mint az 5-10 percentilis közötti újszülöttet világra hozó terheseké; ez a méhen belüli retardáció hátterében genetikai tényezők kóroki szerepének valószínűségét erősíti.

Méhen belüli magzati retardációban szenvedő újszülöttek születését követően a köldökzsinórvér glükóz- és inzulinkoncentrációja szignifikánsan alacsonyabb, mint az eutróf magzatok születését követően mért értékek.

Az IGF-I placentáris aktivitása intrauterin növekedési retardáció esetén az eutróf méhen belüli növekedéshez képest változást nem mutatott, ám az IGF-II és az IGFBP-3 génje kapcsán túlműködés igazolódott. Valószínűsíthető, hogy az IGF-II génjének túlműködése a csökkent energia-bevitel célirányos, szervi preferenciák szerinti elosztásának szabályozásában fontos.

Az IUGR súlyossága – feltehetően – nem elsősorban az IGF-rendszer működéséhez, inkább egyéb szempontokhoz (pl. öröklött testalkati tulajdonságok) köthető. A méhen belüli retardációban szenvedő fiúmagzatok lepényszöveti IGF-2-génje a leánymagzatokéhoz képest túlműködést mutatott.

Nagy esetszámon sikerült igazolni, hogy méhen belüli magzati retardáció esetén a lepényszöveti Bcl-2 génaktivitás csökkenése figyelhető meg, mely egy apoptózist gátló mechanizmus csökkent mértékű jelenlétét vonja maga után. Vizsgálati eredményeim megfelelnek annak a váráhozásnak, mely IUGR esetén az apoptózis folyamatára serkentő és gátló hatást gyakorló gének aktivitásában változásokat valószínűsít. Génexpressziós adataim az IUGR hátterében azonban az antiapoptotikus hatás csökkenését, s nem a programozott sejthalált elősegítő génaktivitás fokozódását igazolták.

A méhen belül retardált magzat alulfejlettségének foka függvényében a Bcl-2- és Bax-gének expressziós mintázata különbséget nem mutatott. Intrauterin retardációval járó várandósságban leány-, illetve fiúmagzat esetén a lepényi Bax- és Bcl-2 gének nemtől függő érdemi változást nem mutattak.

Nagy esetszámon igazolást nyert, hogy a 11-béta-hidroxiszteroid dehidrogenáz 2. típusú izoenzimjének génje méhen belüli magzati retardáció esetén az eutróf terhességekben mérhető génaktivitási értékekhez képest csökkent aktivitást mutat. A placentaris 11- β HSD2-génexpresszió alakulása eutróf terhességeket követően a postnatalis növekedés kezdeti ütemével semmilyen korrelációt nem mutat. Valószínűsíthető, hogy a „fetal programming” kialakulásában a várandósság alatti fetomaternalis glükokortikoid-anyagcsere változása, illetve – ennek részeként – a 11 β -HSD2-gén aktivitásváltozásai fontos szerepet játszhatnak. A nagymértékű anyai glükokortikoid-expozíció már a várandósság során kialakíthatja a

felnett kori kardiovaszkuláris, metabolikus és neuroendokrin kórképekre való fokozott hajlamot.

A méhen belüli retardáció mértéke a 11 β -HSD2-gén aktivitásának szempontjából nem bizonyult meghatározó szempontnak. Intrauterin retardációval járó terhességekben leány, illetve fiúmagzat esetén a lepényi 11 β -HSD2-gén expressziója nemtől függő érdemi változást nem mutat. Az intrauterin retardáció 33. terhességi hét előtti előfordulása esetén a lepényi 11 β -HSD2-gén expressziós mintázata az eutróf magzatoktól származó lepényi génexpressziós értékekhez képest működésében változást (még) nem mutatott, ám a méhen belüli retardáció későbbi terhességi korban előforduló eseteiben nagyjából hasonló mértékű génaktivitás-csökkenés volt megfigyelhető. Valószínűsíthető, hogy a 11-béta-hidroxiszteroid-dehidrogenáz gén aktivitásának csökkenése IUGR esetén a 33. terhességi hét körül kezdődik. Ez egyszersmind azt is felvetheti, hogy a felnett kori betegségekre való hajlam kialakulása szempontjából – a „fetal programming” elmélet alapján – a terhesség utolsó 7-8 hetének markáns szerepe lehet. A 11 β -HSD2-gén aktivitása IUGR-rel járó terhességekben előforduló fenyegető méhen belüli magzati asphyxia esetén csökken. A magzat oxigénellátottságának romlása a génaktivitás IUGR-ből fakadó csökkenését tovább súlyosbítja, s ez a következményes hatások kialakulásának valószínűségét növeli.

SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE (IF:14.772)

AZ ÉRTEKEZÉS ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE:

Börzsönyi B, Demendi C, Nagy ZB, Tóth K, Csanád M, Pajor A, Rigó J, Joó JG

Gene expression patterns of insulin-like growth factor 1, insulin-like growth factor 2 and insulin-like growth factor binding protein 3 in human placenta from pregnancies with intrauterine growth restriction.

Journal of Perinatal Medicine 2011; 39: 701-707

IF: 1.871

Börzsönyi B, Demendi C, Nagy ZB, Végh V, Pajor A, Rigó J, Joó JG

Gene expression patterns of the 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase 2 enzyme in human placenta from intrauterine growth restriction: the role of impaired feto-maternal glucocorticoid metabolism

European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology 2012; 161: 12-17

IF: 1.764

NEM AZ ÉRTEKEZÉS ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ KÖZLEMÉNYEK:

Demendi C, **Börzsönyi B**, Nagy ZB, Tóth K, Csanád M, Rigó J, Pajor A, Joó JG

Gene expression patterns of insulin-like growth factor 1, 2 (IGF-1, IGF-2) and insulin-like growth factor binding protein 3 (IGFBP-3) in human placenta from preterm deliveries: influence of additional factors.

European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology 2012; 160: 40-44

IF: 1.764

Joó JG, Demendi C, **Börzsönyi B**, Csanád M, Rigó J, Pajor A, Joó JG, Nagy ZB

A fetomaternalis glükokortikoid-anyagszere egyensúlyzavarának kóroki szerepe a koraszülés hátterében; a lepényi 11 β -hidroxiszteroid dehidrogénáz 2 enzim génjének expressziós mintázata

Magyar Nőorvosok Lapja 2012; 75: 14-21

Joó JG, Csatlós É, **Börzsönyi B**, Demendi C, Csaba Á, Rigó J

Non-syndromic malformations of the central nervous system in twin pregnancies: diagnostic and other clinical features of importance.

European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology 2011; 54: 27-30

IF: 1.764

Joó JG, Csatlós É, **Börzsönyi B**, Demendi C, Rigó J

Fetopathological investigations after induced abortions performed in mid-term gemini pregnancies.

Pathology Research and Practice 2011; 207: 443-447

IF: 1.258

Demendi C, Langmár Z, Bánhidly F, **Börzsönyi B**, Csatlós É, Joó JG
Successful operative management of an intact second trimester abdominal pregnancy with additional preoperative selective catheter embolisation and postoperative methotrexate therapy after a positive review.

Medical Science Monitor - International Medical Journal for Experimental and Clinical Research 2011, 17: 53-55

IF: 1.699

Nagy ZB, Csanád M, Tóth K, **Börzsönyi B**, Demendi C, Rigó J, Joó JG
Current concepts in the genetic diagnostics of rheumatoid arthritis.

Expert Review of Molecular Diagnostics 2010; 10: 603-618

IF: 4.652

Joó JG, Csatlós É, Csaba Á, Beke A, Tóth-Pál E, **Börzsönyi B**, Rigó J
Spina bifida a genetikai tanácsadás gyakorlatában.

Magyar Nőorvosok Lapja 2010; 73: 287-292

Joó JG, Beke A, Csaba Á, **Börzsönyi B**, Csatlós É, Rigó J
Izolált és hydrocephalushoz társuló spina bifida a genetikai tanácsadás gyakorlatában.

Magyar Nőorvosok Lapja 2010; 73: 229-235

Szabó I, **Börzsönyi B**, Demendi C, Langmár Z
Successful laparoscopic management of a non-communicating rudimentary horn pregnancy.
Orvosi Hetilap 2009; 150: 513-515

Langmár Z, **Börzsönyi B**, Németh M
A női vizelettartási zavarok diagnosztikája és kezelése.
Hippocrates 2009; 11: 50-51

Gimes G, **Börzsönyi B**
Hormonpótlás és inkontinencia.
Családorvosi Fórum 2007; 8: 2-3

Gimes G, **Börzsönyi B**
A női inkontinencia jelentősége, okai.
Családorvosi Fórum 2007; 8: 3-5

Börzsönyi B, Gimes G, Majoros A
Hiperaktív hólyag szindróma.
Családorvosi Fórum 2007; 8: 5-9

Bánhidly F, **Börzsönyi B**
Onkológiai szűrővizsgálatok a nőgyógyászat területén.
Családorvosi Fórum 2002; 6: 18-22

Siklósi G, Ács N, Demendi C, **Börzsönyi B**, Bakos L, Gimes G, Olajos F, Marcsek F
Luteal function as the main determinant of pregnancy outcome: succesful prevention of spontaneous abortion, prematurity and IUGR.
Early Pregnancy - Biology and Medicine 2001; 5: 22-23

Csömör S, **Börzsönyi B**, Kazy Z, Lukácsi L

Emergency contraception: Experiences with Fertilan.

International Journal of Gynecology & Obstetrics 2000; 70: (Supplement 2) B-116